

THESIS

MUNICH

1963

**Untersuchungen
über die Stabilität der Diabetestypen
anhand ihrer Insulinempfindlichkeit**

Viktoria Oefelein

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING

Chefarzt: Prof. Dr. Dr. Felix Steigerwald

**Untersuchungen
über die Stabilität der Diabetestypen
anhand ihrer Insulinempfindlichkeit**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Viktoria Oefelein
GEB. LANG
aus München

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. F. STEIGERWALDT

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. SEITZ

Dekan: Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 1963

MEINEN ELTERN

Befasst man sich näher mit der Zuckerkrankheit, so sieht man sowohl im Verlauf der Krankheit wie in der Ansprechbarkeit auf antidiabetische Therapie wesentliche Unterschiede.

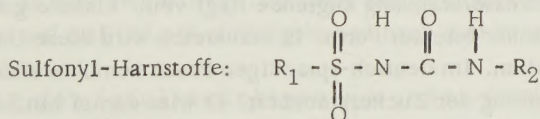
Es wäre nun interessant zu beobachten, ob beim gleichen Patienten die charakteristischen Eigenschaften seines Diabetes in einer bestimmten Zeitspanne und unter verschiedener Therapie erhalten bleiben oder ob sie sich ändern.

Das einzige therapeutische Rüstzeug der Vorinsulin-Ära stellte eine geeignete Diätform dar. Die Diät muss auch heute die Grundlage einer jeden Diabetesbehandlung sein. Erst wenn eine ausreichende Stoffwechselkompensation mit Diät allein nicht gelingt, muss eine medikamentöse Behandlung herangezogen werden.

Als im Jahre 1921 Banting und Best das Insulin entdeckten, hatte man erstmals ein Mittel in der Hand, mit dem es möglich war, bei einem grossen Teil der Zuckerkranken eine Besserung der Stoffwechsellage zu erzielen. Einen weiteren Fortschritt in der Insulin-Substitutionstherapie stellte die Entwicklung der Depot-Insuline dar, die 1936 mit dem Protamin-Zink-Insulin begann.

Es zeigte sich aber, dass man bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der Patienten trotz der exogenen Insulinzufuhr die Krankheit nicht wesentlich bessern kann. Die Tatsache, dass es sich um tierische Insuline, also um Fremd-Eiweiss handelt, spielt hierbei eine Rolle.

Schon 1941 beschrieb der italienische Kliniker Savagnone den blutzucker-senkenden Effekt einiger Sulfonamide. Diese Verbindungen haben heute nur noch historisches Interesse. Erst seit 1955/56 haben wir mit dem BZ 55 und D 860 brauchbare orale Antidiabetika in der Hand. Chemisch sind es Sulfonylharnstoff-Derivate, die sich am R_1 unterscheiden:



BZ 55 (= Nadisan, Invenol): $R_1 = \text{H}_2\text{N}$

D 860 (= Rastinon, Artosin): $R_1 = \text{H}_3\text{C}$

Die paraständige Aminogruppe des BZ 55 ist verantwortlich für die bakteriostatische Wirkung dieses Sulfonylamids. Sie ist beim D 860 ersetzt durch die bakteriostatisch unwirksame Methylgruppe.

Es wurde eine grosse Zahl von Sulfonylharnstoff-Präparaten weiterentwickelt, doch sind bis heute D 860 und BZ 55 die brauchbarsten Vertreter geblieben. Diese beiden Präparate haben sich sehr schnell durchgesetzt, ihre Wirksamkeit ist unbestritten und durch eine riesige Zahl von Publikationen bestätigt. Noch nicht völlig geklärt ist dagegen ihr Wirkungsmechanismus. Sie unterscheiden sich in Wirkungsweise und Indikationsstellung grundsätzlich vom Insulin, gemeinsam ist nur der blutzuckersenkende Effekt. Sie sind damit auch kein Insulin-Ersatzmittel. Eine grosse Zahl tierexperimenteller Untersuchungen deutet darauf hin, dass die Sulfonylharnstoffe für die Blutzuckersenkung die Vermittlung des Pancreas brauchen, worauf Loubatières schon 1942 aufmerksam gemacht hatte. BERTRAM und andere wiesen erstmals darauf hin, dass die Sulfonylharnstoffe nur bei einem Teil der Zuckerkranken wirksam sind, und zwar bei denen, die nicht auf Insulin ansprechen. Ausserdem wurde die Beobachtung gemacht, dass bei fortgeschrittener Sklerose des Pancreas die Sulfonylharnstoffe unwirksam sind. Daraus schloss man, dass die Sulfonylharnstoff-Wirkung von der Anwesenheit körpereigenen Insulins abhängig sein müsse. Die grösste Anerkennung findet heute die von BÄNDER und anderen aufgestellte Theorie, dass die Sulfonylharnstoffe eine Mobilisierung des Insulins aus den B-Zellen des Pancreas bewirken.

Um Arzt und Patienten vor Enttäuschungen zu bewahren, muss das Indikationsgebiet der oralen Diabetestherapie genau abgegrenzt werden. Die Bemühungen, eine befriedigende Einteilung des Diabetes in klinische Verlaufstypen zu finden, bekamen damit wieder neuen Auftrieb.

Schon im 6. Jahrhundert v. Chr. soll man in Indien einen schweren Typ bei mageren Zuckerkranken und einen leichteren bei Fettleibigen unterschieden haben. Die erste moderne Unterteilung führten die Franzosen Lanceraux und Lapière 1877 ein; Sie unterschieden den "diabète maigre" als eine akute, schwere Form, dem eine Pancreaserkrankung zugrunde liegt vom "diabète gras" der Hypertoni-ker als chronischer leichter Form. In Frankreich wird diese Unterscheidung bis heute beibehalten. Im deutsch-sprachigen Raum bemühte sich Falta als erster um eine Einteilung der Zuckerkrankheit. Er wies darauf hin, dass bei den mit einem Hochdruck einhergehenden Diabetesformen extrainsuläre Faktoren eine Rolle spielen. Auf die Untersuchungen von Falta werden wir später noch zurückkommen.

Von Falta stammt auch der Ausdruck Gegenregulationsdiabetes, für den die Insulinresistenz charakteristisch ist.

SCHMIDT und Lorant prägten die Begriffe des sthenischen Überdruckdiabetes, der

in der Vorinsulinära durch eine relativ günstige Prognose gekennzeichnet war, und des asthenischen Unterdruckdiabetes, der in der Kindheit und beim Jugendlichen manifest wird und damals eine schlechte Prognose hatte.

Stockinger unternahm 1947 den Versuch, eine Trennung nach ätiologischen Gesichtspunkten vorzunehmen. Er unterschied einen echten, primären Diabetes mellitus von neuropathischen und symptomatischen Formen, die von anderen inkretorischen Drüsen ausgelöst werden.

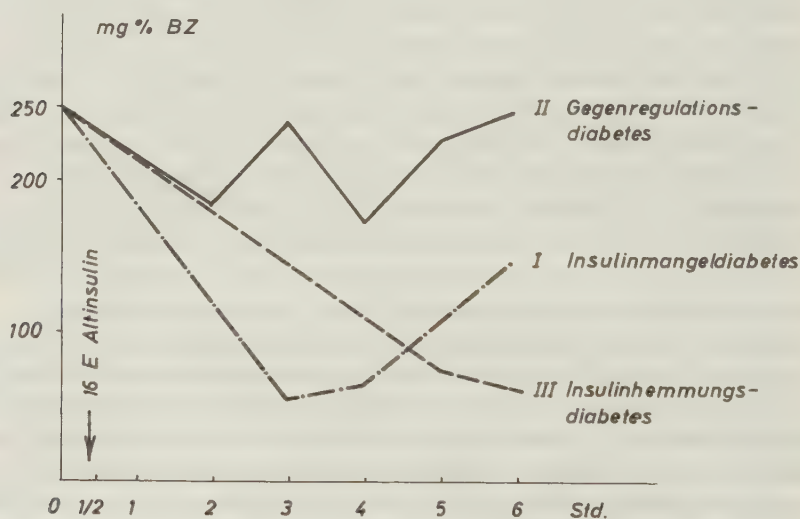
Es wurde auch immer wieder eine Einteilung nach den wichtigsten pathologischen Veränderungen versucht, wie Blutzucker-Spiegel, Glukosurie, Ketonurie, oder nach der Kohlenhydrat-Toleranz. Grafe schlug vor, die Insulinbedürftigkeit bei einer Standardkost als Gradmesser zu nehmen. Bornstein und Lawrence teilen auf Grund der neuen Insulin-Bestimmungsmethode im Blut den Diabetes nach dem Blutinsulingehalt ein: Den Typ des alten, fetten Diabetikers mit Insulinmengen von 0,25 Mill. Einheiten pro cm^3 Blut (= 20 % der Norm) und den Typ des mageren, jugendlichen Zuckerkranken mit nicht fassbarem Blutinsulingehalt. Diese Bestimmungsmethode, zu der alloxan-diabetische, hypophysen- und nebennierenlose Ratten benützt werden müssen, ist zwar theoretisch interessant, aber für praktische Zwecke zu kompliziert. Nur theoretisches Interesse kann natürlich auch die Einteilung von G. A. WRENSHALL beanspruchen. Sie beruht auf dem Gehalt des Pancreas an extra-hierbarem Insulin: 1. Den Growth-onset-diabetes (= in den Entwicklungsjahren beginnender) mit einem geringen Insulingehalt und 2. den maturity-onset-diabetes (= im Reifealter beginnender) mit relativ grossem Insulingehalt. BERTRAM sprach von einem labilen, asthenischen, meist jugendlichen Insulinmangeldiabetes und von einem stabilen, sthenischen Altersdiabetes bzw. Gegenregulationsdiabetes. BERTRAM, BRENDFELDT und OTTO bezeichnen diese beiden Typen als Extreme, zwischen denen alle anderen Fälle liegen. MEHNERT hat mit seinem Tablettenschnelltest eine Methode entwickelt, mit der er die sulfonylharnstoffempfindlichen Zuckerkranken in der ambulanten Praxis herauszufinden sucht. Die Faltaschule in Wien führte in den Dreissiger Jahren einen Insulinnüchternversuch ein, der auf RADOSLAW zurückgeht und nach ihm benannt wird.

Ausführung des Insulinnüchternversuches (modifiziert):

Vorbedingung ist, dass der Patient nüchtern ist und vollkommen ruhiggestellt wird. 2 - 3 Tage vor dem Versuch soll er auf eine Standardkost von etwa 200 - 220 g KH, 60 g Fett und 80 g Eiweiss pro Tag eingestellt werden. Gleichzeitig soll er zwei Tage vor dem Versuch auf Altinsulin umgestellt werden, gleichgültig welche Therapie sonst bei ihm angewandt worden ist. Depotinsulin stört das Kurvenbild dadurch, dass es noch bis in die frühen Morgen-

stunden nachwirkt. Auch Sulfonylharnstoffpräparate müssen 3 Tage vor dem Versuch abgesetzt werden. Dem Patienten wird dann morgens um 7.00 Uhr der Nüchternblutzucker abgenommen und im Anschluss daran 16 Einheiten Altinsulin subcutan injiziert. Nach einer halben Stunde, einer Stunde und dann stündlich bis zu etwa 6 Stunden wird der Blutzucker bestimmt und die Werte in eine Kurve eingetragen.

STEIGERWALDT wendet diese Untersuchungsmethode routinemässig seit Jahren zur Typendiagnostik des Diabetes mellitus an. Bei der Auswertung des grossen Materials stellte sich heraus, dass sich die überwiegende Mehrzahl dieser Insulin-Nüchternversuche auf eine der drei folgenden Kurven reduzieren lässt:



Kurve I:

Hoher Blutzucker-Ausgangswert, der unter der Altinsulingabe rasch absinkt. Er erreicht meist in den ersten 3 - 4 Stunden einen Tiefpunkt. Manchmal kommt es zu hypoglykämischen Erscheinungen, die zu einem Abbruch des Versuches zwingen können. Mit dem Abklingen der Insulinwirkung kommt es zu einem Wiederanstieg des BZ, der jedoch nie den Ausgangswert erreicht.

Kurve II:

Zunächst geringer Blutzuckerabfall. Nach der Altinsulingabe folgen sehr rasch eine oder mehrere gegenregulatorische Zacken. Die Blutzuckersenkung ist insgesamt gering.

Kurve III:

Langsames, gleichmässiges Absinken des Blutzuckers. Der Wiederanstieg der Kurve findet entweder gar nicht oder nur minimal statt.

Ein kleiner Teil der Insulin-Nüchternversuche lässt sich nicht genau in eine der drei Kurven einordnen, wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Kombination.

Anhand der klinischen Beobachtung und unter Berücksichtigung des Insulin-Nüchternversuches unterscheidet STEIGERWALDT folgende Verlaufsformen des Diabetes:

I. Insulin-Mangeltyp

Ihm entspricht die Kurve I. Es sind meist Jugendliche oder alte Menschen über 60 mit Neigung zu Glukosurie, Ketonämie und Ketonurie. Sie haben eine sehr gute Insulinansprechbarkeit.

Ursache: Am häufigsten eine morphologisch manchmal schwer fassbare Minderwertigkeit der B-Zellen des Pancreas bzw. eine Pancreassklerose.

II. Gegenregulationstyp

Ihm entspricht die Kurve II. Er tritt meist im höheren Alter auf. Die Patienten zeigen eine schlechte Insulinansprechbarkeit, bei erhöhten Insulindosen starke reaktive Hyperglykämien.

Ursache: Hier steht wohl der gesteigerte gegenregulatorische Einfluss des Adrenalins im Mittelpunkt des pathologischen Geschehen. Im Gegensatz zum Insulin-Mangeltyp ist hier die Leber maximal im Glykogen gefüllt. Aus den Glykogendepots wird reichlich Zucker ans Blut abgegeben. Ein normales Pankreas ist in der Lage, die Hyperglykämie durch vermehrte Insulinproduktion zu kompensieren, ein erbunterwertiges, wie es bei diesen Patienten vorliegt, wird über kurz oder lang zum Erliegen gebracht. Es besteht also bei diesen Fällen, wenigstens anfangs, ein relativer Insulinmangel. Im späteren Verlauf kann es zu irreversiblen Schädigungen der B-Zellen, also zu ihrer Erschöpfung kommen und damit zum Insulin-Mangeltyp.

Neben diesen beiden Gruppen fällt eine dritte auf, die sich sowohl in ihrem Insulin-Nüchternversuch (Kurve III), wie in ihrem Krankheitsverlauf nicht in die beiden vorher genannten einordnen lässt:

III. Insulin-Hemmungstyp

Die Insulinansprechbarkeit ist unbefriedigend, im Tagesprofil treten nur geringe Blutzuckerschwankungen auf. Stärkere Hypo- und Hyperglykämien werden selten beobachtet. Die Neigung zur Ketonämie und Ketonurie ist viel geringer als beim Insulinmangeltyp. Es handelt sich bei diesen Patienten meist um 45 - 60 Jährige. Im höheren Alter wird dieser Typ seltener, bei jüngeren Menschen kommt er sehr selten vor. Diese Patienten sind zum grossen Teil übergewichtig, es besteht meist eine Neigung zur Hypertonie. STEIGERWALDT und WIEDENBAUER nennen diese Gruppe Insulin-Hemmungstyp. Dieser Typ entspricht dem "sthenischen Überdruckdiabetes" alternder Menschen.

STEIGERWALDT nimmt als Ursache eine konstante Hemmung der Insulinwirkung wahrscheinlich am Erfolgsorgan an.

Diese Gruppe stellt die Domäne der oralen Diabetestherapie dar.

Wir beobachteten bei einer Reihe von Patienten anhand des Insulinnüchternversuches nach RADOSLAW, ob sich der Diabetestyp nach einer bestimmten Zeit oder durch die Art der Behandlung geändert hat.

Gruppe A

Bei dieser Gruppe von Patienten, deren Diabetes mellitus mit unterschiedlichen Mitteln eingestellt war, wurde der Insulinnüchternversuch nach ein bis fünfeinhalb Jahren wiederholt:

1. B.F. ♂, 54 Jahre, stark übergewichtig, RR 180/100.

In der Anamnese Heparitis, jetzt Lebercirrhose; Trinker!

Diabetes seit 7 Jahren bekannt.

Wurde ab 1956 mit 2 Tabletten Invenol täglich behandelt mit gutem Erfolg. Ab 1959 vom Hausarzt auf Insulin Novo Lente umgestellt (bis zu 52 E tgl.); hielt keine Diät. In der letzten Zeit Neigung zu Hypoglykämien.

Letzige Therapie: Diabetes-Standarddiät (220 g KH, 80 g EW, 60 g F) + 32 - 20 E Depot Horm + 2 x 1 Tablette Rastinon tgl. Damit wurde rasch eine ausreichende Kompensation erreicht. Der Patient zeigt keine diabetischen Komplikationen. Der Insulinnüchternversuch entspricht einem Insulin-Hemmungstyp, der sich in 4 Jahren nicht geändert hat.

2. G.M. ♀, 58 Jahre alt, normales Körpergewicht, RR 125/70.

Diabetes seit 14 Jahren bekannt.

Wurde die ersten Jahre nur diätetisch behandelt, ab 1956 mit zusätzlich

- 2 Tabletten Invenol tgl. Damit gute Kompensation, keine Komplikationen. 1961 Wiederaufnahme wegen Verschlechterung der Stoffwechsellaage. Es gelingt eine gute Einstellung mit Diät + 24 E Depot Horm + 2 Tabletten Silubin. Keine Komplikationen. Der RADOSLAW zeigt bei der ersten Untersuchung einen Insulin-Mangeltyp, bei der zweiten Untersuchung nach 5 1/2 Jahren einen Hemmungstyp.
3. G.R. ♀, 60 Jahre alt, normales Körpergewicht. RR 140/80. Insulinbedürftiger Diabetes seit 4 Jahren bekannt. Wurde ab 1960 auf 20 + 8 E Depot Insulin Horm eingestellt. Dabei gutes Allgemeinbefinden, Tagesblutzuckerprofile um 200 mg %, Harn zucker- und acetonfrei. Keine diabetischen Komplikationen. 1961 Wiederaufnahme im Schock. Hatte vorher schon öfters Hypoglykämien. Therapie: Die abendliche Insulinspritze konnte nicht durch Silubin ersetzt werden, da dann die Blutzuckerwerte am Morgen zu hoch waren. Deshalb Einstellung auf 20 + 12 E Depot Insulin Horm. Damit wurde eine gute Stoffwechsellaage erreicht. Der Insulinnüchternversuch sprach bei der ersten Untersuchung für einen Mangel-Hemmungstyp, der bei der Wiederholung nach einem Jahr unverändert geblieben war.
4. H.A. ♂, 31 Jahre alt, leicht untergewichtig. RR 120/80. Diabetes bekannt seit 5 Jahren. Komplikationen: deutliche Hyperthyreose, Durchblutungsstörungen der Beine. Starke Blutzuckerschwankungen, Neigung zu Acidosis, schwierige Einstellung. Mit dieser Therapie wurde der Patient bis zur Wiederaufnahme 1961 behandelt, fühlte sich dabei wohl. Bei der Wiederaufnahme hohe, schwankende Blutzucker- und Harnzuckerwerte. Therapie: Diät + 20 Lente + 12 Semilente tgl. Damit ausreichende Kompensation des Stoffwechsels. Der RADOSLAW ergibt bei der Erstuntersuchung und bei der Wiederholung nach einem Jahr einen Insulin-Mangeltyp.
5. H.B. ♂, 44 Jahre alt, sehr stark übergewichtig. RR 150/90. Diabetes bekannt seit 5 Jahren. 1956 Einstellung auf Diät + tägl. 12 E Depot Insulin Horm. Dabei gute Kompensierung der Stoffwechsellaage. In der Zwischenzeit Verschlechterung des Allgemeinbefindens, der Patient erhöhte von sich aus auf 20 und dann auf 24 E Depot Insulin tgl. Kommt 1961 zur Kontrolle. Günstige Einstellung mit 24 E Depot Insulin, dann konnte auf 20 E zurückgegangen werden.

Der RADOSLAW ergab 1956 einen nicht reinen Mangeltyp, 1961 eine beginnende Hemmung der Insulinwirkung.

6. S.F. ♂, 58 Jahre alt, normalgewichtig, RR 160/105.

In der Anamnese Quecksilbervergiftung. Diabetes bekannt seit 7 Jahren. 1956 Aufnahme wegen Dekompensation. Bei einer Therapie mit Diät + 20 E Depot Insulin Horm Stabilisierung der Stoffwechsellaage. Blutzucker um 200 mg. %, Harn zucker- und acetonfrei. Komplikationen: Lebercirrhose, Durchblutungsstörungen der Beine.

In den folgenden Jahren Diabetes immer wieder entgleist, deshalb Erhöhung des Depot Insulins auf 28 E tgl. 1961 Wiederaufnahme wegen erneuter Dekompensation. Der Patient liess sich nun gut auf Sulfonyl-Harnstoffe einstellen. Verstarb an einer Oesophagusvaricenblutung. Bei diesem Patienten entwickelte sich der beginnende Insulin-Hemmungstyp mit gegenregulatorischer Komponente innerhalb von 5 1/2 Jahren zu einem reinen Insulin-Hemmungsdiabetes.

7. A.J. ♂, 45 Jahre alt, leicht übergewichtig, RR 130/90.

Kommt zur Ersteinstellung. Komplikationen: Diabetische Polineuritis, mässige periphere Durchblutungsstörungen.

Bei der Aufnahme Blutzucker um 300 mg %, starke Glukosurie, mässige Acetonurie. Einstellung auf Diät, damit sehr schnell gute Stabilisierung erreicht. 2 Jahre später Wiederaufnahme wegen Verschlechterung des Allgemeinbefindens, in der Zwischenzeit mit Diät, zuletzt mit Diät + 1 Tablette Silubin tgl. behandelt.

Als Komplikation: Thrombophlebitis.

Therapie: Diät + 2 Tabletten Rastinon tgl. Dabei Normalisierung des Stoffwechsels.

Der erste RADOSLAW zeigt einen angedeuteten Hemmungstyp, der zweite nach zwei Jahren einen reinen Hemmungstyp.

8. S.M. ♀, 64 Jahre alt, stark untergewichtig, RR 165/95.

Diabetes bekannt seit 9 Jahren. Kommt 1961 wegen Entgleisung des Diabetes bei ulcus ventriculi.

Blutzuckerwerte um 500 mg %, sehr starke Schwankungen, schwierige Einstellung.

Therapie: Anfangs 40 E Insulin, später 20 E + 2 Tabletten Rastinon tgl. bei Standarddiät.

Ein Jahr später erneute Aufnahme wegen Stoffwechselentgleisung und ulcus cruris des linken Unterschenkels.

Blutzuckerwerte anfänglich über 600 mg %; keine oder geringe Zuckerausscheidung im Harn.

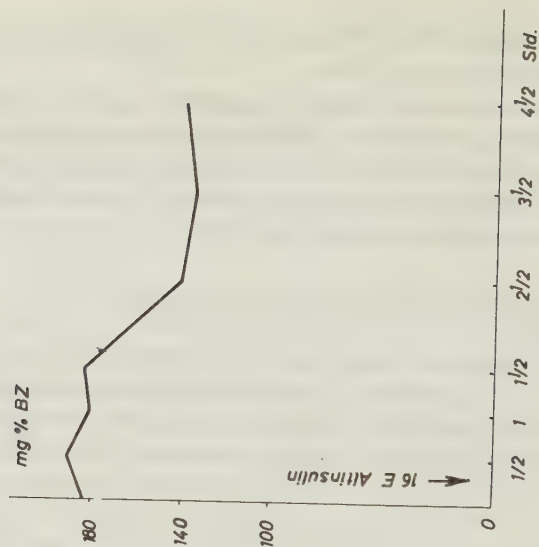
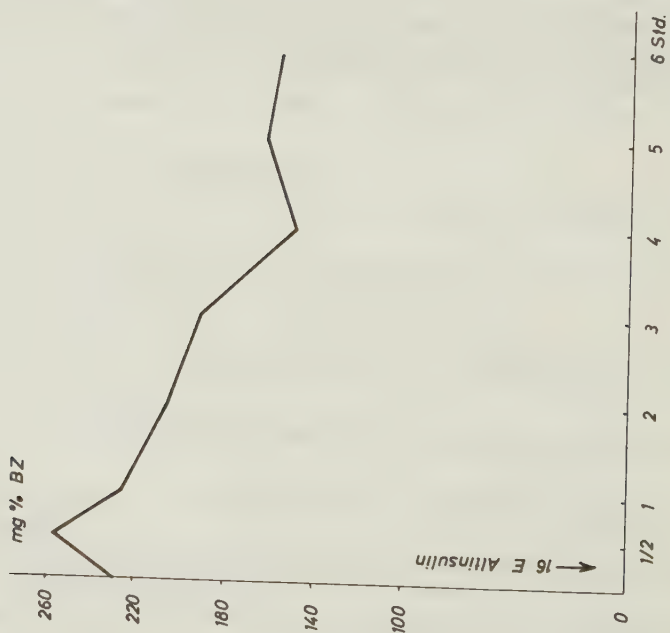
Komplikationen: Retinopathie II, Nephropathie, Polyneuritis, Mässig untergewichtig. RR 175/80.

Sehr schwierige Einstellung mit Diät + 36 E + 28 E + 28 E Kombinsulin + 2 Tabl. Invenol tgl. Blutzuckerwerte dabei zwischen 200 + 300 mg %. Nie Aceton, geringe Harnzuckerwerte. Der erste RADOSLAW zeigt einen Hemmungstyp, der zweite nach einem Jahr einen Hemmungstyp mit gegenregulatorischer Komponente.

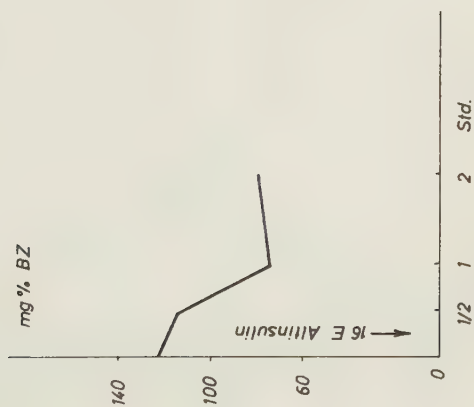
Zusammenfassend ist dazu zu sagen:

Zu dieser Gruppe gehören acht Diabetiker verschiedener Altersklassen, die mit unterschiedlichen Antidiabetika eingestellt waren. Wir beobachteten bei ihnen anhand des Insulin-Nüchternversuches nach RADOSLAW, ob und wie sich ihr Diabetestyp innerhalb einer längeren Zeitspanne ändert. Bei vier von acht dieser Patienten änderte sich der Diabetestyp nach ein bis fünf Jahren nicht. Zwei Fälle stellten bei der ersten Untersuchung einen Insulin-Mangelstyp dar, bei der Wiederholung des Insulin-Nüchternversuches nach fünf Jahren hatte sich ein reiner Hemmungstyp ergeben. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Patienten ja inzwischen älter geworden sind. Bei zwei Fällen hatte sich ein beginnender Insulin-Hemmungstyp innerhalb von zwei bzw. fünfeinhalb Jahren zu einem eindeutigen Hemmungstyp entwickelt.

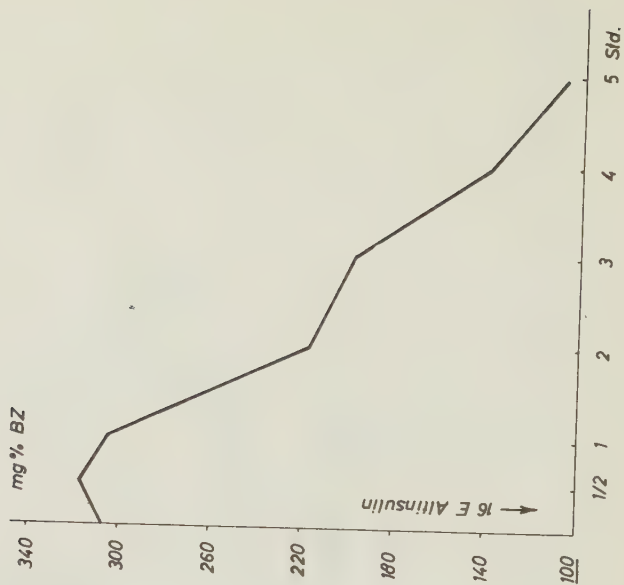
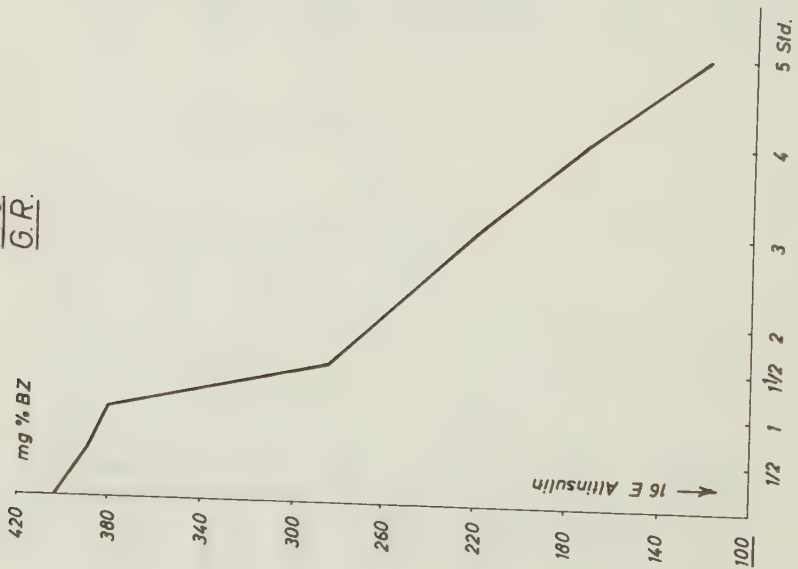
$\frac{A1}{BF}$



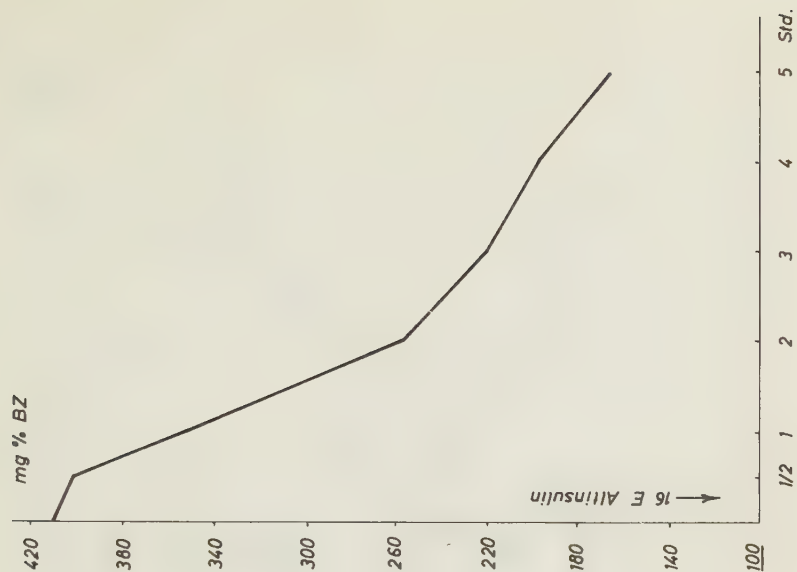
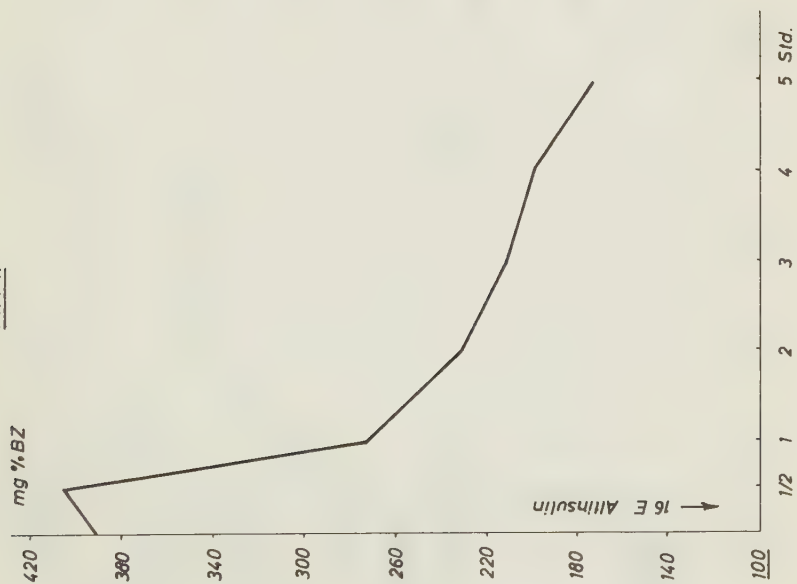
A 2
G M



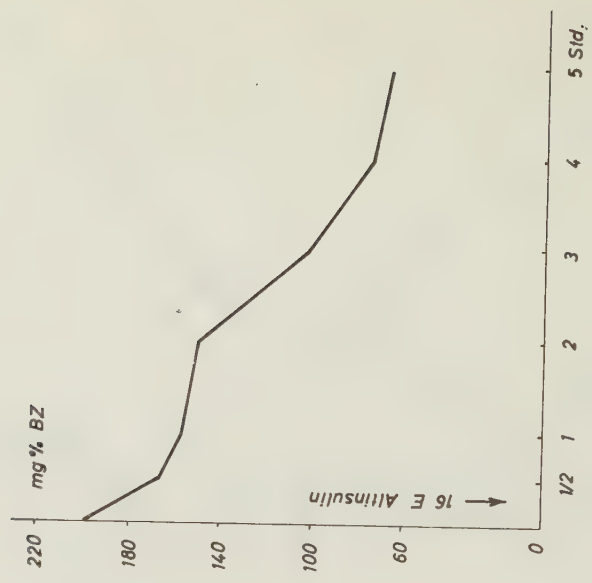
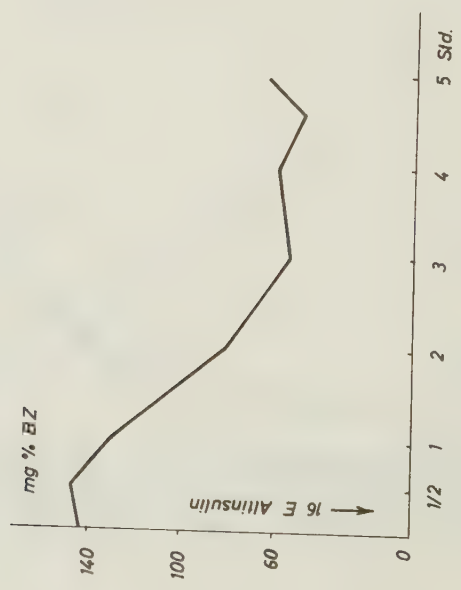
$\frac{A3}{GR.}$



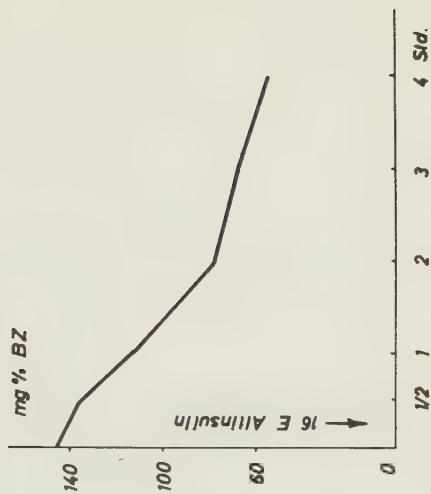
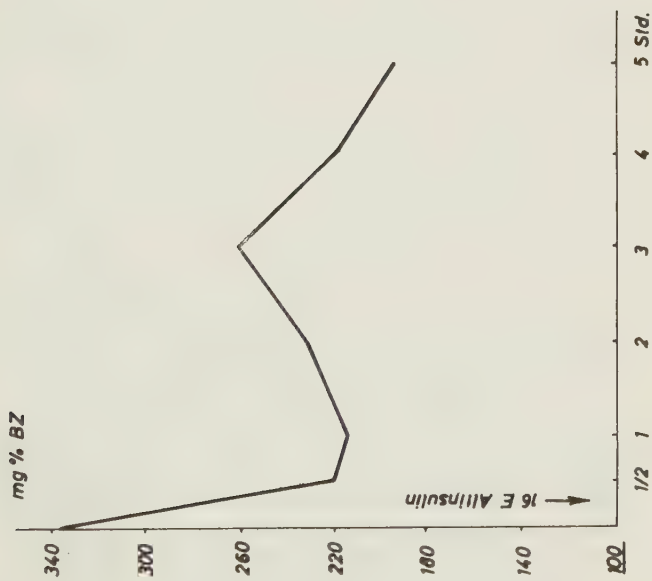
A 4
H. A.



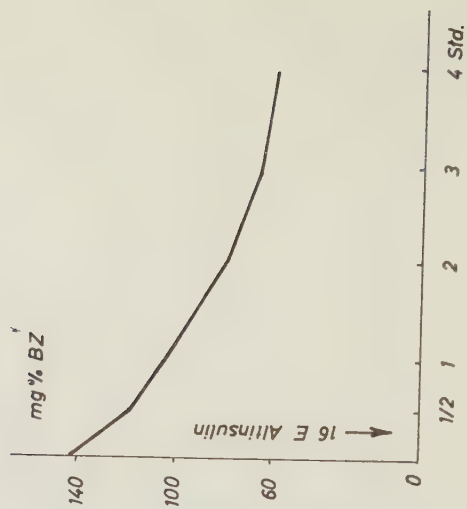
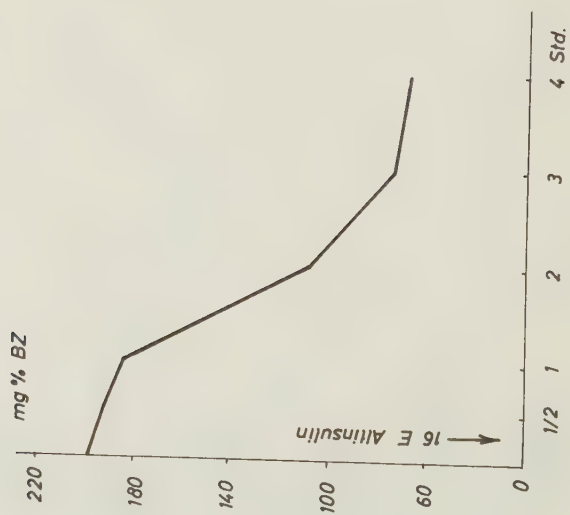
$\frac{A.5}{H.B.}$



$\frac{A_6}{SF}$



A7
A.J.



A8
S.M.

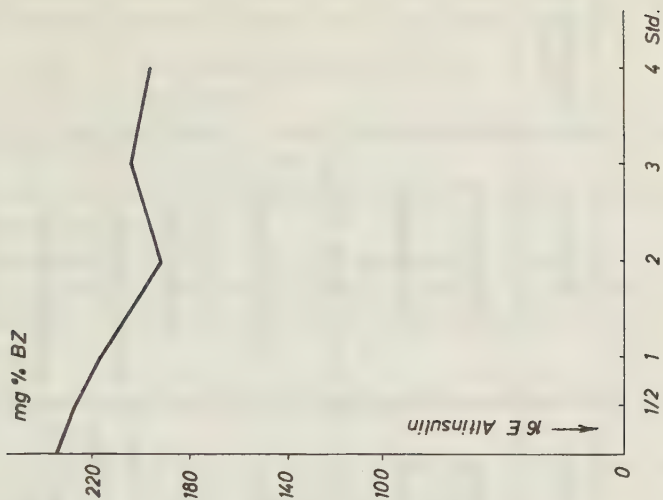
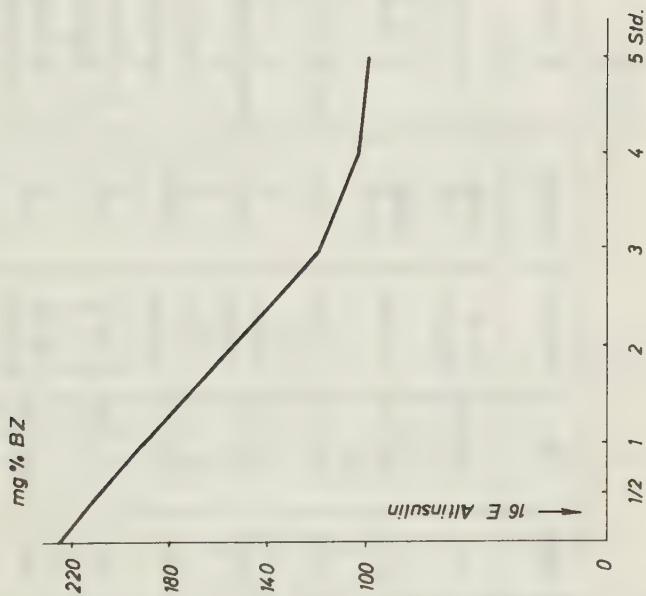


TABELLE A

Patient	Alter	RR	Gewicht	Therapie	1. RADOSLAW	2. RADOSLAW	Wiederholung nach
1. B. F.	54 J.	180/100	stark übergew.	Insulin + SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp	4 J.
2. G. M.	58 J.	125/ 70	normal	Insulin + SuH	I - mangel-typ	I - hemmungstyp	5 1/2 J.
3. G. R.	60 J.	140/ 80	normal	Insulin	Mangel-hemmungstyp	Mangel-hemmungstyp	1 J.
4. H. A.	31 J.	120/ 80	leicht untergew.	Insulin	Insulin-mangeltyp	Insulin-mangeltyp	1 J.
5. H. B.	44 J.	150/ 90	stark übergew.	Insulin	nicht reiner Mangeltyp	beginnender Hemmungstyp	5 J.
6. S. F.	58 J.	160/105	normal	SuH	beginnender Hemm.- typ + gegenreg. Komp.	reiner Hemmungstyp	5 1/2 J.
7. A. J.	45 J.	130/ 90	leicht übergew.	SuH	angedeuteter Hemmungstyp	reiner Hemmungstyp	2 J.
8. S. M.	64 J.	165/ 95	untergew.	Insulin + SuH	Hemmungstyp	Hemmungstyp + gegenreg. Komponente	1 J.

Gruppe B

Bei den folgenden Patienten führten wir den Insulinnüchternversuch vor und nach einer Sulfonylharnstoff-Therapie von 2 - 3 Wochen durch.

1. MM. ♀, 57 Jahre alt, stark übergewichtig, RR 145/80.
Begleitkrankheit: Herzinsuffizienz.
Neuentdeckter Diabetes mellitus. In der letzten Zeit öfters Hypoglykämien.
Therapie: Diät + 2 Tabletten Rastinon tgl.
Verlauf: Anfangs Blutzuckerwerte zwischen 250 und 290 mg %, Harnzucker um 30 g/die. Kein Aceton.
Gutes Ansprechen auf die orale Therapie. Blutzucker-Tagesprofile um 150 mg %, vereinzelt geringe Harnzuckerausscheidung. Kein Aceton.
Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp, zweiter RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp.
2. J.F. ♀, 66 Jahre alt, sehr stark übergewichtig, RR zwischen 170/80 und 210/90 schwankend.
Diabetes seit 5 Jahren bekannt. Wurde die ersten Jahre nur mit Diät behandelt, seit einem Jahr mit je 2 Tabletten Invenol und Silubin.
Komplikationen: Nephropathie, Fundus hypertonicus I.
Die Therapie wurde belassen, dazu ATP/Tabletten.
Verlauf: Bei der Aufnahme Blutzucker über 300 mg %, Tagesharnzuckerausscheidung 51 g, kein Aceton.
Unter der Behandlung sank der Blutzucker auf durchschnittlich 220 mg %, der Urin war zucker- und acetonfrei.
Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp, zweiter RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp.
3. J.E. ♂, 68 Jahre alt, leicht übergewichtig, RR 170/95.
Keine Komplikationen.
Diabetes mellitus seit 1/4 Jahr bekannt.
Therapie: Von Altinsulin (3 x 12 E tgl.) auf 3 x 1 Tablette Invenol tgl. umgestellt. Damit gute Beherrschung der Stoffwechsellage.
Blutzuckerwerte zwischen 160 + 200 mg %, kein Harnzucker.
Erster RADOSLAW: Insulin-Mangeltyp, zweiter RADOSLAW: Insulin-Mangeltyp.
4. E.F. ♂, 70 Jahre alt, stark übergewichtig, RR zwischen 180/85 und 225/130.
Komplikationen: Nephrosklerose, Makuladegeneration, Claudicatio intermittens, Furunkulose.
Therapie: Diät + 3 Tabletten Rastinon tgl.

Verlauf: Anfangs Blutzuckerwerte zwischen 230 und 330 mg % pro die, Harnzucker um 20 g. Kein Aceton. Sehr rasche Senkung des Blutzuckers auf Werte von 100 - 150 mg %, Harnzuckerfrei. Guter Allgemeinzustand. Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp, zweiter RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp

5. Z.M. ♀, 56 Jahre alt, stark übergewichtig, RR 165/95.

Diabetes seit 2 1/2 Jahren bekannt, nie Schock oder Koma. Bisher auf Artosintabletten eingestellt.

Begleitkrankheit: Herzinsuffizienz.

Stationäre Aufnahme wegen Stoffwechselentgleisung.

Therapie: Zuerst Diät + fraktionierte Altinsulingaben. Damit kein Erfolg.

Nach Umstellung auf je 2 Tabletten Rastinon und Silubin tgl. gute Kompensation.

Blutzucker zwischen 140 und 190 mg %, Harnzucker- und acetonfrei.

Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp, zweiter RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp.

6. B.J. ♂, 76 Jahre alt, stark übergewichtig, RR zwischen 135/75 und 170/105.

Begleitkrankheit: Allgemeine Gefässsklerose.

Diabetes seit 2 Jahren bekannt. Einstellung vom Hausarzt erst in den letzten Tagen auf Insulin.

Therapie: Diät + Umstellung auf je 2 Tabletten Invenol und Silubin tgl.

Verlauf: Bei der Aufnahme Blutzucker 180 mg %, kein Harnzucker. Unter der oralen Therapie Blutzucker im Tagesprofil um 120 mg %. Nie Harnzucker und Aceton. Besserung des Allgemeinzustandes.

Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp, zweiter RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp.

7. P.E. ♀, 65 Jahre alt, sehr stark übergewichtig, RR 180/100.

Begleitkrankheit: chronische Bronchitis. Neuentdeckter Diabetes mellitus.

Therapie: Diät + 2 Tabletten Rastinon tgl.

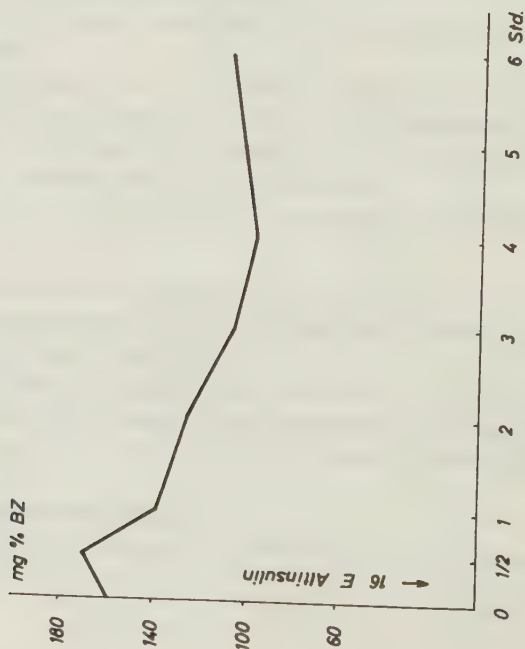
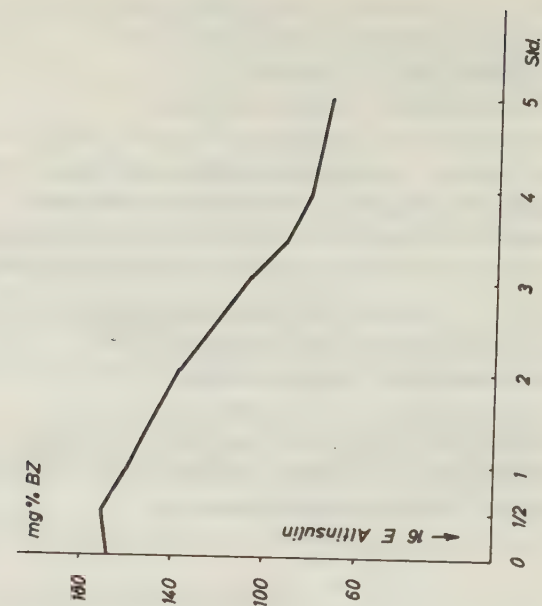
Verlauf: Bei der stationären Aufnahme Blutzuckerwerte um 260 mg %, kein Harnzucker. Durch die orale Therapie gute Kompensation der Stoffwechselleage. Tagesprofile um 160 mg %, vereinzelt geringe Harnzuckerausscheidung. Nie Aceton.

Keine diabetischen Komplikationen.

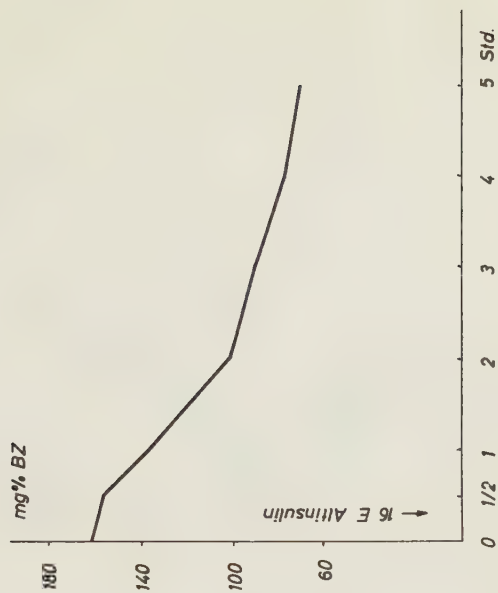
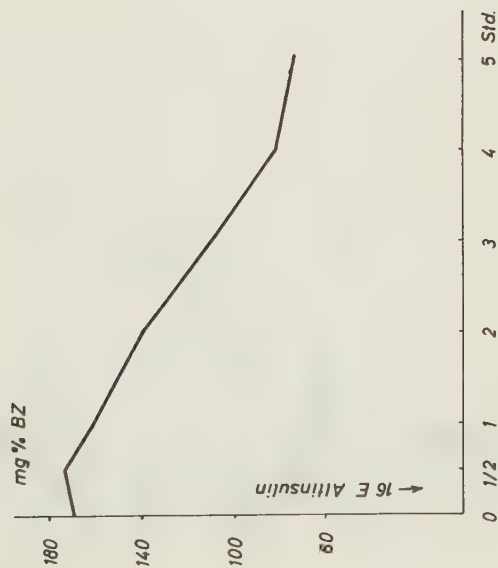
Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp, zweiter RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp.

8. R.I. ♀, 56 Jahre alt, mässig übergewichtig. RR 170/95.
Begleitkrankheit: Hypochrome Anämie.
Neuentdeckter Diabetes mellitus.
Therapie: Diät + 2 Tabl. Rastinon tgl.
Blutzuckerwerte anfangs um 270 mg %, geringe Harnzuckerausscheidung,
kein Aceton. Unter der Behandlung Profilwerte zwischen 150 und 200 mg %,
Harnzucker 5 g/die. Gutes Allgemeinbefinden.
Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp mit angedeuteter gegenregulatorischer Komponente, zweiter RADOSLAW: reiner Hemmungstyp.
9. H.G. ♂, 48 Jahre alt, stark übergewichtig. RR 180/100.
Keine diabetischen Komplikationen.
Neu entdeckter Diabetes mellitus.
Therapie: Diät + 3 Tabl. Rastinon tgl.
Damit gute Kompensation der Stoffwechsellage.
Erster RADOSLAW: Insulin-Hemmungstyp, zweiter RADOSLAW: Hemmungstyp mit Insulinmangel-Komponente.

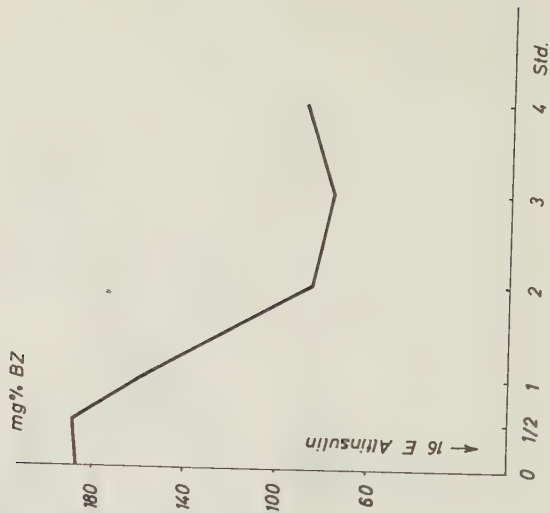
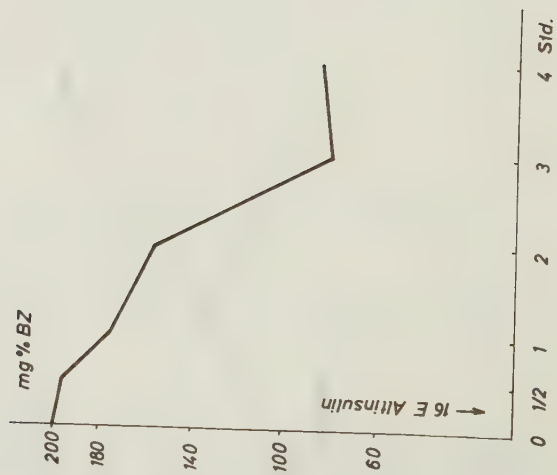
$\frac{B1}{M.M.}$



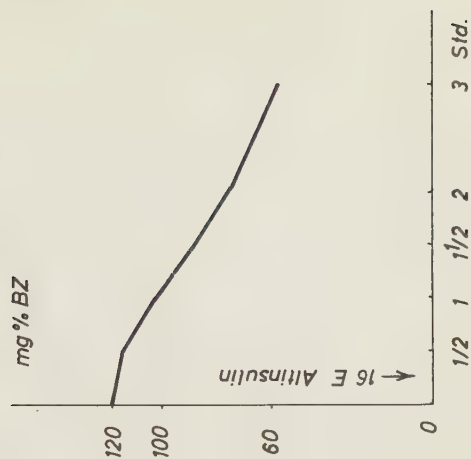
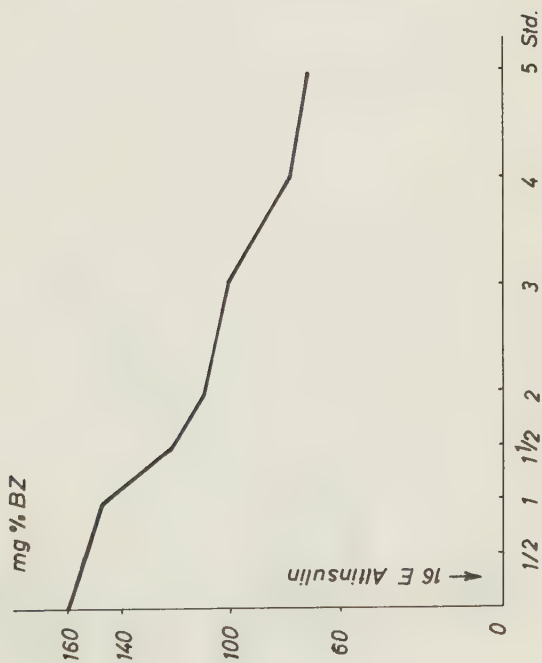
BZ
JE



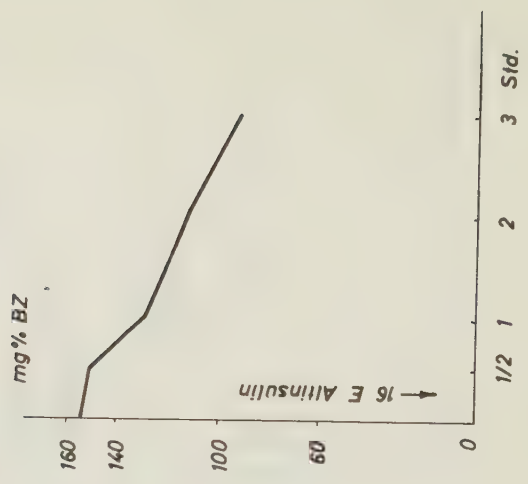
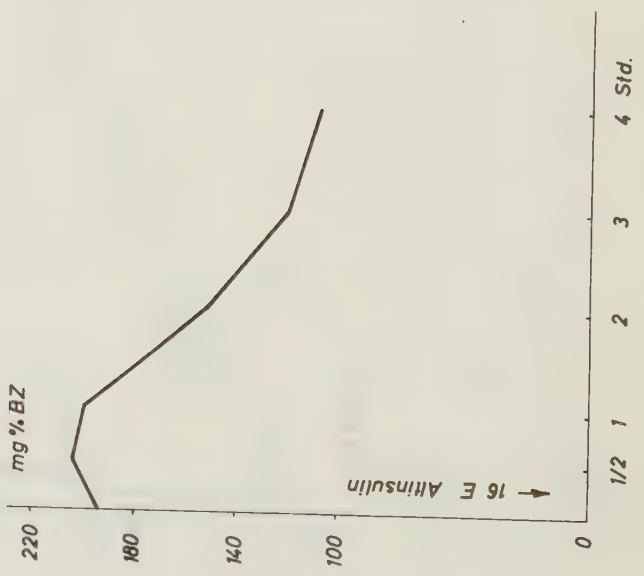
B3
JE.



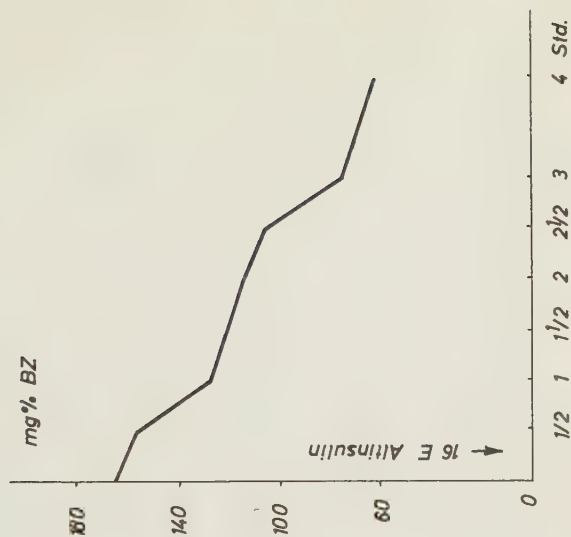
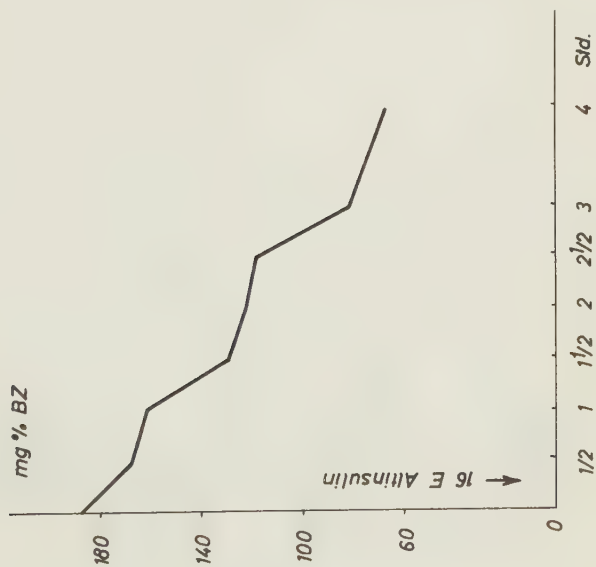
B4
E.F.



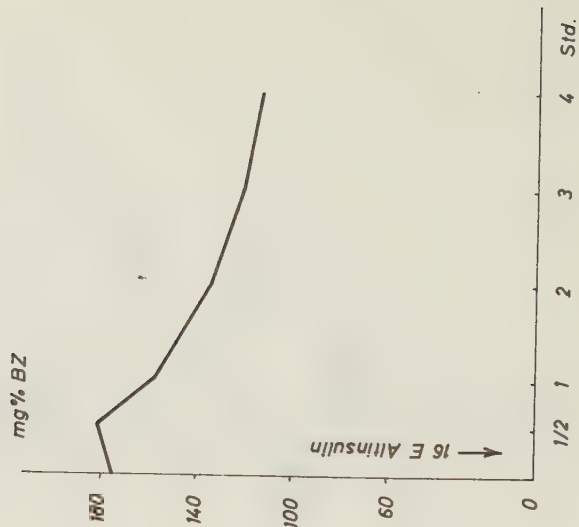
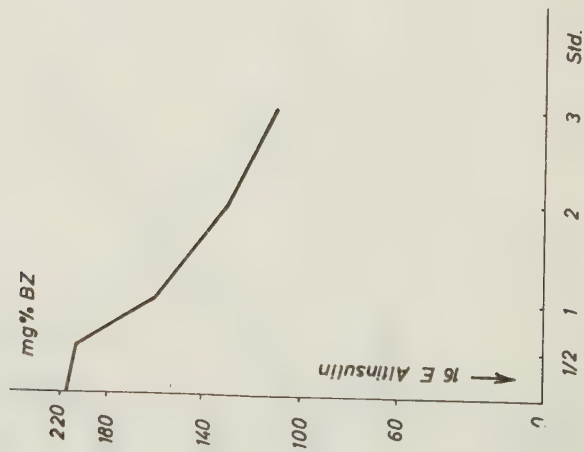
B5
Z.M.



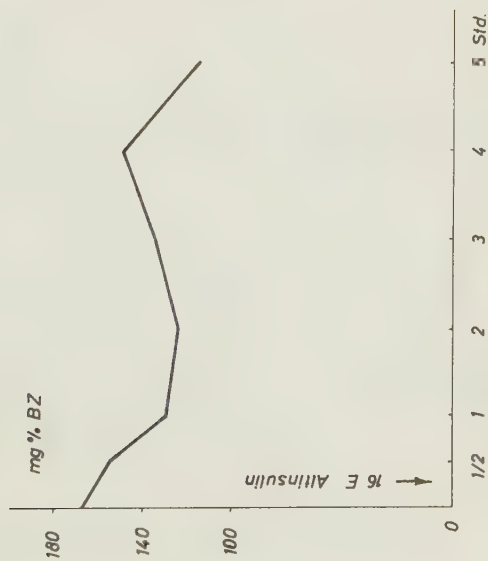
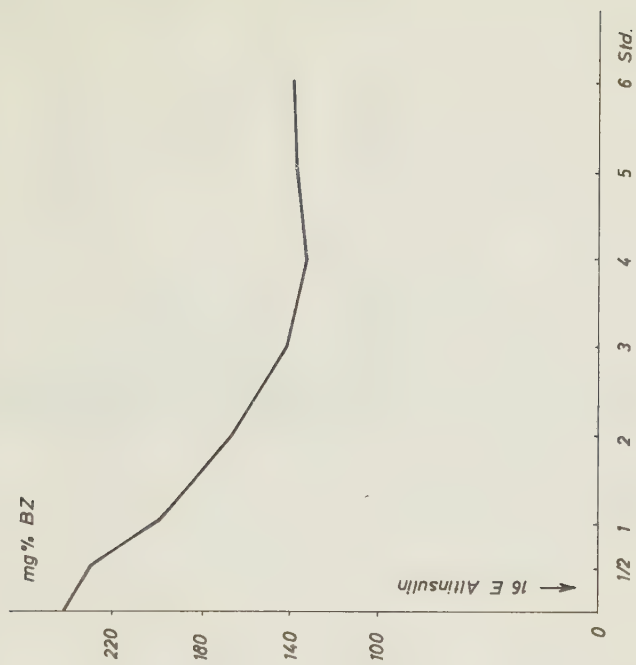
B6
B.J.



B7
PE



B8
R.J.



B.G.
H.G.

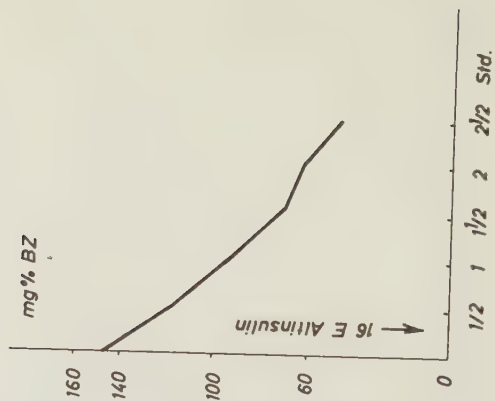
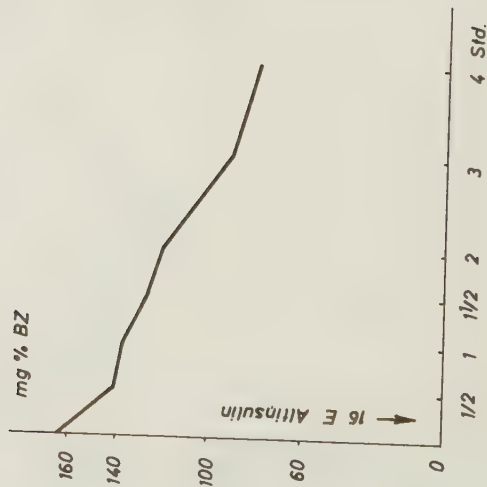


TABELLE B

Patient	Alter	RR	Gewicht	Therapie	1. RADOSLAW	nach 2 - 3 Wochen 2. RADOSLAW
1. M. M.	57 J.	145/ 80	stark übergew.	SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp
2. I. F.	66 J.	190/ 90	stark übergew.	SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp
3. J. E.	68 J.	170/ 95	leicht übergew.	SuH	I - mangeltyp	I - mangeltyp
4. E. F.	70 J.	200/100	stark übergew.	SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp
5. Z. M.	56 J.	165/ 95	stark übergew.	SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp
6. B. J.	76 J.	150/ 95	stark übergew.	SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp
7. P. E.	65 J.	180/100	stark übergew.	SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp
8. R. J.	56 J.	170/ 95	mässig übergew.	SuH	I - hemmungstyp + anged. Gegenreg.	reiner Hemmungstyp
9. H. G.	48 J.	180/100	stark übergew.	SuH	I - hemmungstyp	I - hemmungstyp + Mangelkomponente

Gruppe B umfasst 9 Patienten, meist 50 bis 60 Jahre alt, die alle übergewichtig sind und eine Hypertonieneigung haben. Sie sprechen sehr gut auf Sulfonylharnstoffe an. Der Insulin-Nüchternversuch vor und nach einer zwei- bis dreiwöchigen Sulfonylharnstoff-Therapie ergab folgende Ergebnisse:

Sechs von neun Patienten stellten einen Insulin-Hemmungstyp dar, der sich bei der Wiederholung nicht geändert hatte. Bei einem Patienten zeigte der erste Versuch einen Hemmungstyp mit angedeuteter gegenregulatorischer Komponente, der zweite einen reinen Hemmungstyp.

Fall 9 ergab beim ersten Versuch einen Hemmungstyp, bei der Wiederholung einen Hemmungstyp mit Insulinmangel-Komponente. Fall 3 unterscheidet sich von den übrigen Patienten in seinem Kurvenbild: Er zeigte bei den beiden Untersuchungen einen Insulin-Mangeltyp. Auffallend war, dass er sich trotzdem mit Sulfonylharnstoffen gut einstellen liess. Es ist durchaus möglich, dass der jetzt 68-jährige Patient nach einiger Zeit nicht mehr auf Sulfonylharnstoffe anspricht, also auch klinisch zu einem Insulin-Mangeltyp wird.

Diese Untersuchungen zeigen also, dass sich die Insulinansprechbarkeit und damit der Diabetestyp unter einer Sulfonylharnstoff-Therapie von einigen Wochen nicht ändert. Nur die Stoffwechsellage wird unter der Behandlung gebessert, so dass ein anfänglich hoher Blutzuckerwert gesenkt werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Insulin-Nüchternversuch nach RADOSLAW ergibt 3 Typen des Diabetes mellitus, in die sich die überwiegende Mehrzahl der Zuckerkranken einordnen lässt. Er stellt kein zufälliges Ergebnis dar, sondern zeigt immer ein klar umrissenes Kurvenbild, das sich bei einem Teil unserer Patienten innerhalb von mehreren Jahren nicht geändert hat.

Bei 2 Patienten hatte sich aus einem Mischtyp ein eindeutiger Diabetestyp entwickelt. 2 Fälle konnten wir beobachten, bei denen aus einem Insulin-Mangeltyp in 5 Jahren ein Insulin-Hemmungstyp entstanden war.

Bei einer zweiten Gruppe von Patienten führten wir den Insulin-Nüchternversuch vor und nach einer kurzdauernden Sulfonylharnstoff-Therapie durch. Das Kurvenbild war dabei in allen Fällen unverändert geblieben.

Herrn Prof. Dr. Dr. STEIGERWALDT möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas und für seine vielen wertvollen Ratschläge. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. KINK für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALT Ortwin Diss. 1961
- BÄNDER A. Zum Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonyl-
harnstoffe D 860 und BZ 55
Deutsche Med. Wchschr. 84. Jahrgang Nr. 21
- BERTRAM Die Zuckerkrankheit 1963
Med. Monatsschr. 11. Jahrgang
- BERTRAM, BENDFELD, OTTO
Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55)
Deutsche Med. Wchschr. 1955
- CASCORBI G. Diss. 58
- FRANKE H., FUCHS I
Deutsche Med. Wchschr. 1955
- HAUSCHILD Lehrbuch der Pharmakologie 1961
- HANDBUCH DER INNEREN MEDIZIN
Geschichte des Diabetes mellitus
- HEINSEN Klinik der Gegenwart 1956 II
- KRACHT I Die Medizinische 1951
- LENHARDT A. Wiener Klin. Wochenschrift 1961
- MEHNERT H., MARBLE A.
Der Wert eines Tablettenschnelltestes für die Indikations-
stellung der Behandlung mit N-N-butylharnstoff.
Arzneimittelforschung 1958
- MEHNERT H. Die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide
für die Behandlung des Diabetes mell.
Chemotherapia, Basel, Vol. 2, 1961
- PFEIFFER E.F. Aktuelle Probleme der Diabetestherapie,
Deutsche Med. Wchschr. 1962
- RADOSLAW Wr. Arch. f. inn. Med. 8, 395, 1924
- SCHMIDT R. Klinik des sthenischen Überdruckdiabetes.
Klin. Wchschr. 1930,

STEIGERWALDT, WIEDENBAUER

Über die Insulinempfindlichkeit des Diabetes mell.
Med. Mschr. 11, 1957

STEIGERWALDT F. Internist 1960 Nr. 17

STEIGERWALDT F. Die Insulintherapie des Diabetes mellitus.
Medizinische Klinik 58, 2, 63

THANNHAUSER Lehrbuch der Stoffwechselkrankheiten

WRENSHALL M.A., BEST C.H.
Canad. med. Ass.

WRENSHALL A. Die Medizinische 1959

LEBENS LAUF

Ich wurde am 16. 4. 1937 als Tochter des Bauunternehmers Josef Lang und dessen Ehefrau Dora Lang, geb. Vögele, in München geboren. Nach der Volksschule besuchte ich 9 Jahre lang das Realgymnasium am Anger in München und machte dort 1956 das Abitur. Das vorklinische Studium und das Physikum absolvierte ich an der Universität München. Meine klinischen Studien betrieb ich an den Universitäten Wien und München. Am 21. 7. 62 legte ich in München das medizinische Staatsexamen ab. Am 30. 7. 1962 heiratete ich. Die Medizinalassistententätigkeit habe ich am 1. 1. 1963 an der chirurgisch-orthopädischen Abteilung im Haunerschen Kinderspital begonnen.

